



HÉMA-QUÉBEC



Donneurs de plasma rémunérés : Risque chez les Receveurs



Christian Renaud MD MSc FRCPC

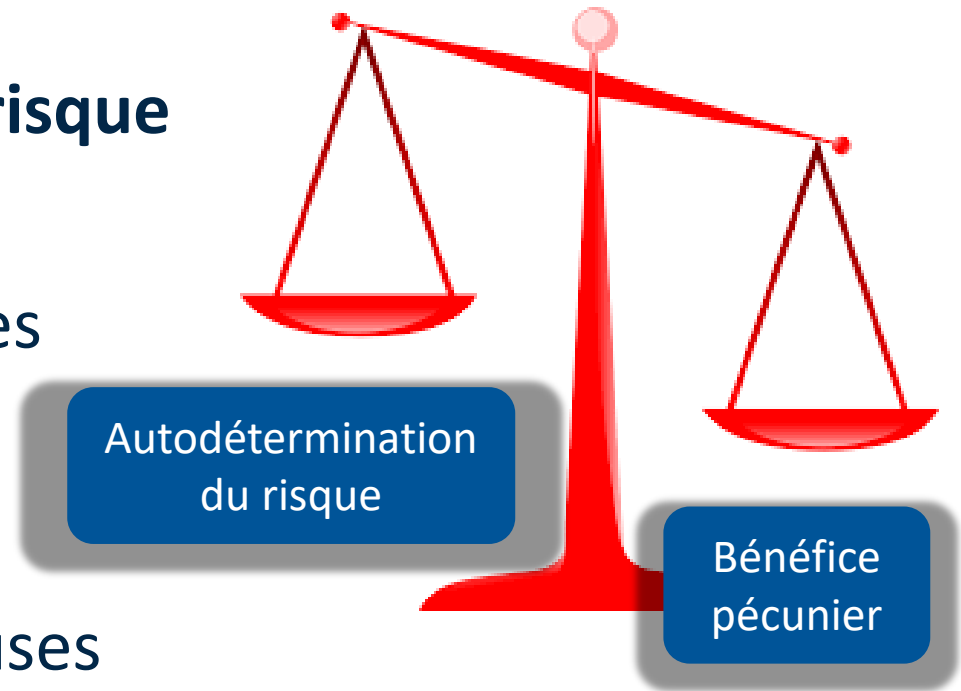
Microbiologiste-infectiologue

Directeur médical microbiologie et épidémiologie

Héma-Québec

Risques pour les Receveurs

- **Non divulgation volontaire de facteurs de risque**
 - prise de médicaments interdits
 - consommation de substances interdites
 - voyage à risque
 - relations sexuelles à risque
 - consommation de drogues intraveineuses
 - antécédents médicaux à risques infectieux



Risques pour les Receveurs

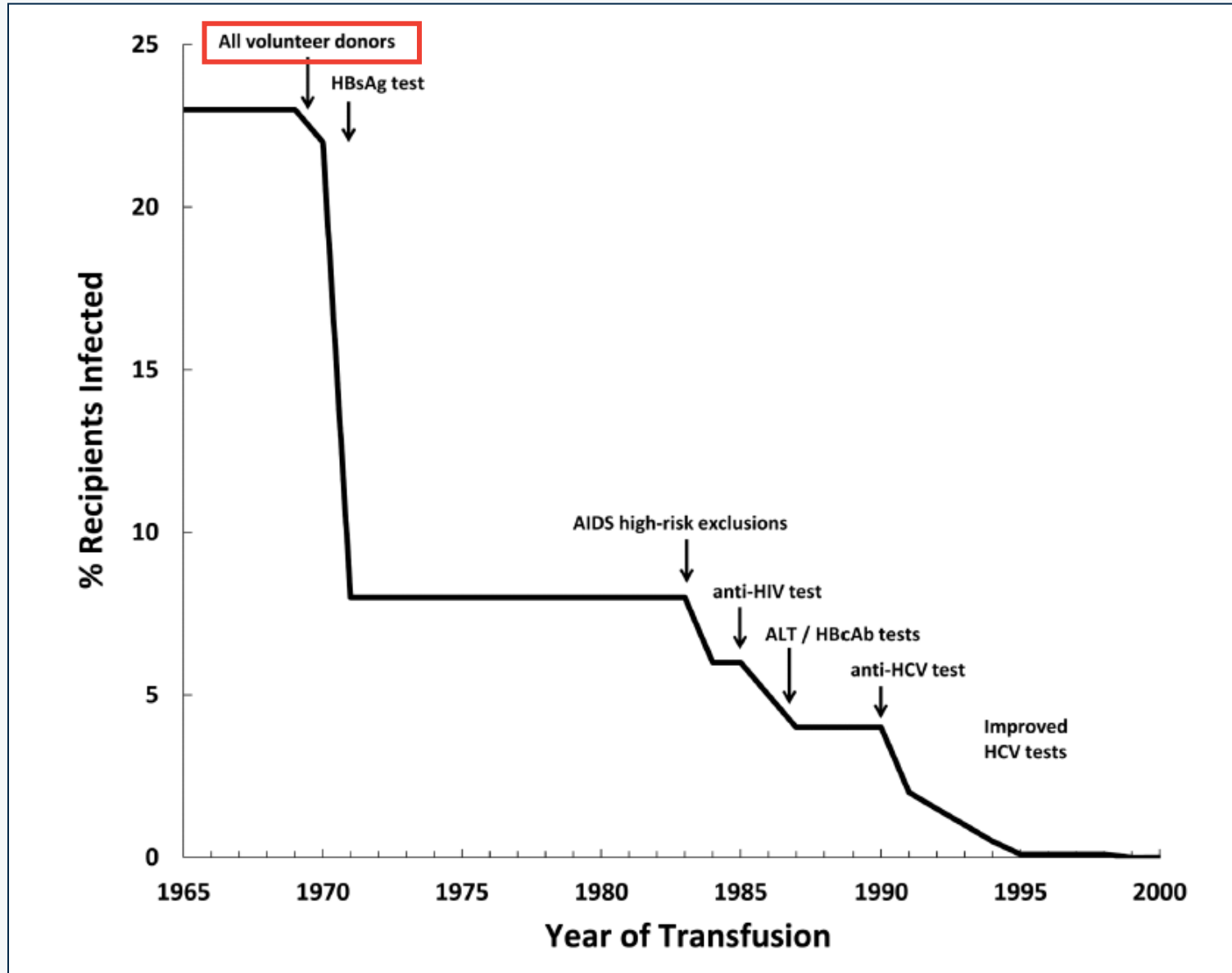
- **Augmentation de l'incidence de maladies infectieuses**
 - sélection de populations défavorisées avec un plus grand risque de séroconversion de pathogènes connus sans impliquer une non divulgation
 - sélection de populations défavorisées avec un plus grand risque de pathogènes émergents

L'effet de la rémunération des donneurs sur le risque de transmission de maladies infectieuses par le sang a été largement débattu, mais il apparaît que les dons volontaires et non rémunérés présentent le risque résiduel le plus faible.

Scientific Committee on Medical Products and Medical Devices : Opinion on the Quality and Safety of Blood. Luxembourg, SCMDMP, European Commission, 2000



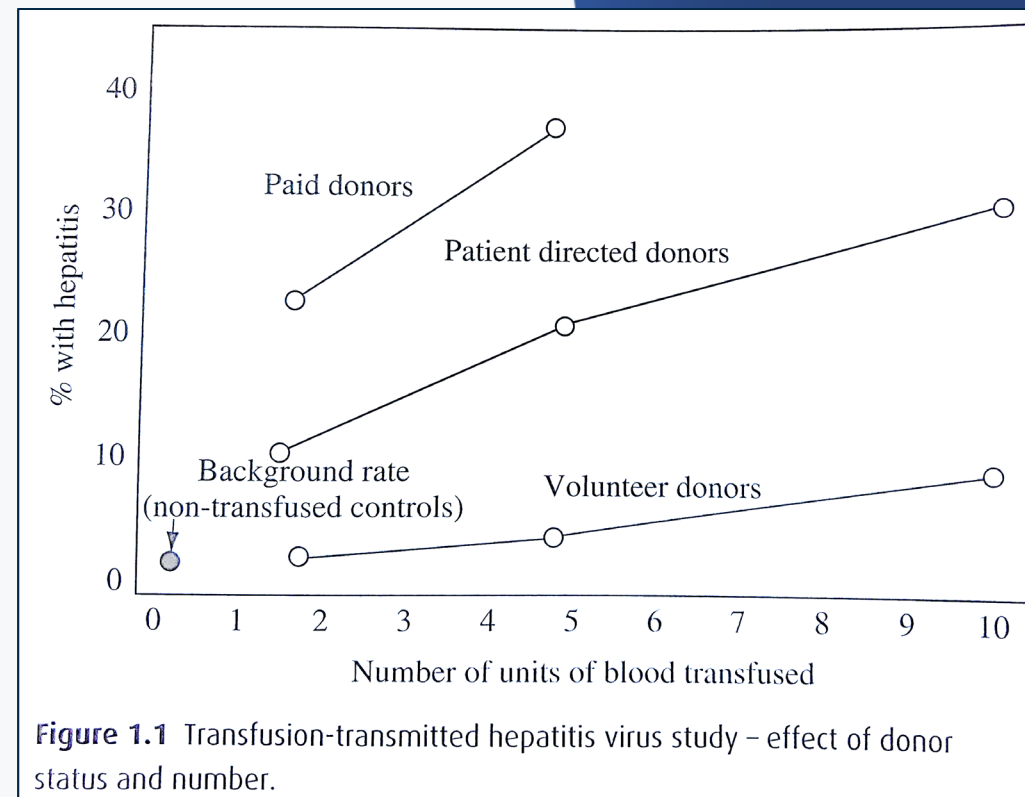
ÉVOLUTION DES HÉPATITES POST-TRANSFUSIONNELLES AUX ÉTATS-UNIS



Selvarajah S, Busch M. Antiviral Ther 2012; 17: 1423-1429

Impact sur la transmission des hépatites

- 4 études prospectives publiées entre 1970-1977 ont démontré un plus grand taux d'hépatites post-transfusionnelles lorsque les donneurs étaient payés
- 5 études prospectives publiée entre 1970-1981 ont démontré un plus grand taux d'hépatites post-transfusionnelles Non-A et Non-B lorsque les donneurs étaient payés
- D'autres études dans les années 1990s ont encore démontré le plus grand risque d'hépatite C chez les donneurs payés.



Étude de positivité des marqueurs infectieux

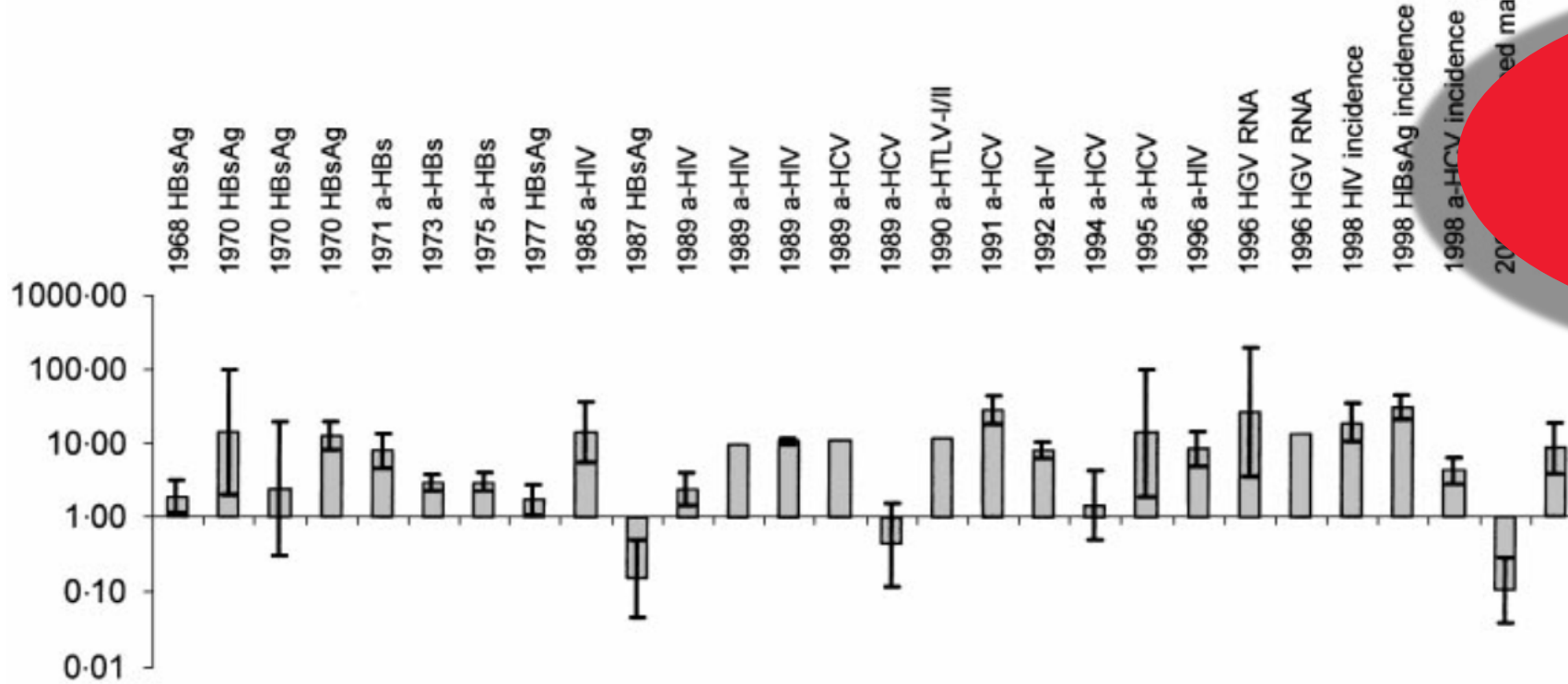


Fig. 1 From 25 studies, comparing the frequency of infectious disease markers (IDM) among paid and unpaid donor populations (definition see text), 28 data sets are included (see Table 1). The relative risks (RR), or risk ratios, were estimated for each data set, in addition to their 95% confidence intervals (95% CI) (GraphPad Instat™). For four data sets, the 95% CI could not be calculated, as only frequencies were given in the original report and

data on the population size were lacking. If RR = 1, paid donors had the same frequency as unpaid donors; if RR = 10, paid donors had a 10-fold higher frequency; if RR = 0.1, unpaid donors had a 10 fold higher frequency. a-, anti; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HGV, hepatitis G virus; HIV, human immunodeficiency virus; HTLV-I/II, human T-cell lymphocytotropic virus I/II; NAT, nucleic acid amplification testing.

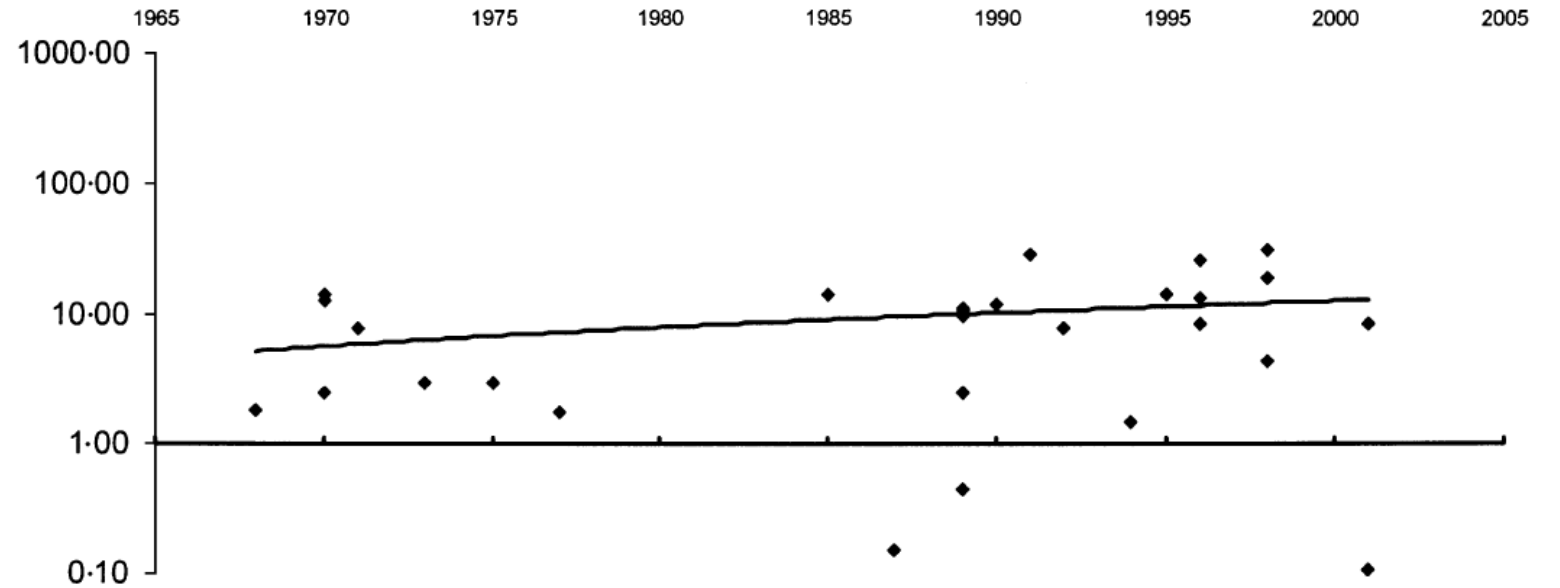
- Enjeux de méthodologie donneur de plasma plus fréquent
- Incidence devrait être comparée à la place

Plus grande différence lorsque la rémunération est en argent comptant

5-10 X moins sécuritaire

Étude de positivité des marqueurs infectieux

Fig. 2 Trend analysis, by log-linear regression, on the relative risks (RR) for infectious disease markers of paid vs. unpaid blood donors in population studies between 1968 and 2001. No significant trend was identified to indicate that the RR between paid and unpaid donors has shown a decrease over time ($P = 0.128$).



Étude de séroconversion dans une population faible risque

Dans les populations où la fréquence de l'infection transmise par transfusion est faible et où les donneurs font des dons de sang de façon répétée, les unités de sang transfusées à des patients provenant de donneurs rémunérés ont des taux de séroconversion plus faibles que celles provenant de donneurs non rémunérés.

	RCBS	Marburg	p value*
Blood units	86,331	179,426	
Sero-converted donors			
Total	16	2	<0,0001
HIV	3	1	n.t.
HBV	3	0	n.t.
HCV	9	1	n.t.

n.t. = Not tested.
*Chi-square test.

Table 5. Look-back procedures since 1994 because of seroconverted donors of blood units administered to patients of the university hospital Marburg

Les donneurs non rémunérés présentaient un taux de séroconversion 16 fois plus élevé que ceux provenant de donneurs rémunérés ($p < 0.0001$).

Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M, Slonka J, Karger R, Zeiler T. Perspectives of paid whole and plasma donation. Dev Biol (Basel). 2005;120:101-11.



A probabilistic model for analyzing viral risks of plasma-derived medicinal products

Mart P. Janssen, Jan Over, Cees L. van der Poel, H. Theo M. Cuijpers, and Ben A. van Hout

- Si \uparrow x 2 du taux d'incidence au sein de la population donatrice
- \uparrow le risque de contamination d'un facteur 2
- Le risque de contamination est également réduit du même facteur si le rendement ou le facteur de réduction du processus est doublé.
- Le risque a également été évalué pour une population théorique de donneurs faisant des dons à une fréquence deux fois supérieure à la fréquence moyenne actuelle des dons et ne nécessitant donc que la moitié de la taille de la population de donneurs. Les résultats de la régression de cette analyse ont révélé que les principaux coefficients de régression (pour le taux d'incidence, le rendement, la réduction du processus et la taille du pool de tests) sont restés inchangés, mais que le risque moyen a diminué de 0,75 log.

\uparrow Incidence = \uparrow risque
 \uparrow fréquence et \downarrow bassin = \downarrow risque

Payment for whole blood donations in Lithuania: the risk for infectious disease markers

V. Kalibatas

National Blood Center, Vilnius, Lithuania

Étude chez donateurs de sang
Pays de forte endémicité

Table 3 The prevalence of confirmed infectious markers per 100 donations at the National Blood Center (2005 and 2006)

Marker	2005				2006			
	First-time donations		Regular donations		First-time donations		Regular donations	
	Remunerated	Non-remunerated	Remunerated	Non-remunerated	Remunerated	Non-remunerated	Remunerated	Non-remunerated
HBsAg	1.73 ^a	1.57	0.012	0	2.03 ^c	1.33	0.01	0
Anti-HCV	1.84 ^b	0.93	0.14	0.03	2.98 ^b	0.98	0.11	0.04
Anti-HIV 1/2	0.012	0	0.006	0	0.017	0	0.003	0
Syphilis	0.67 ^b	0.29	0.09	0.06	1.03 ^b	0.47	0.04	0.02
All	4.14 ^b	2.75	0.25	0.088	5.84 ^b	2.73	0.17	0.06

^aP < 0.05, comparing to remunerated regular donations per the same year.

^bP < 0.05, comparing to non-remunerated first-time, remunerated regular and non-remunerated regular donations per the same year.

^cP < 0.05, comparing to non-remunerated first-time and remunerated repeat donations per the same year.

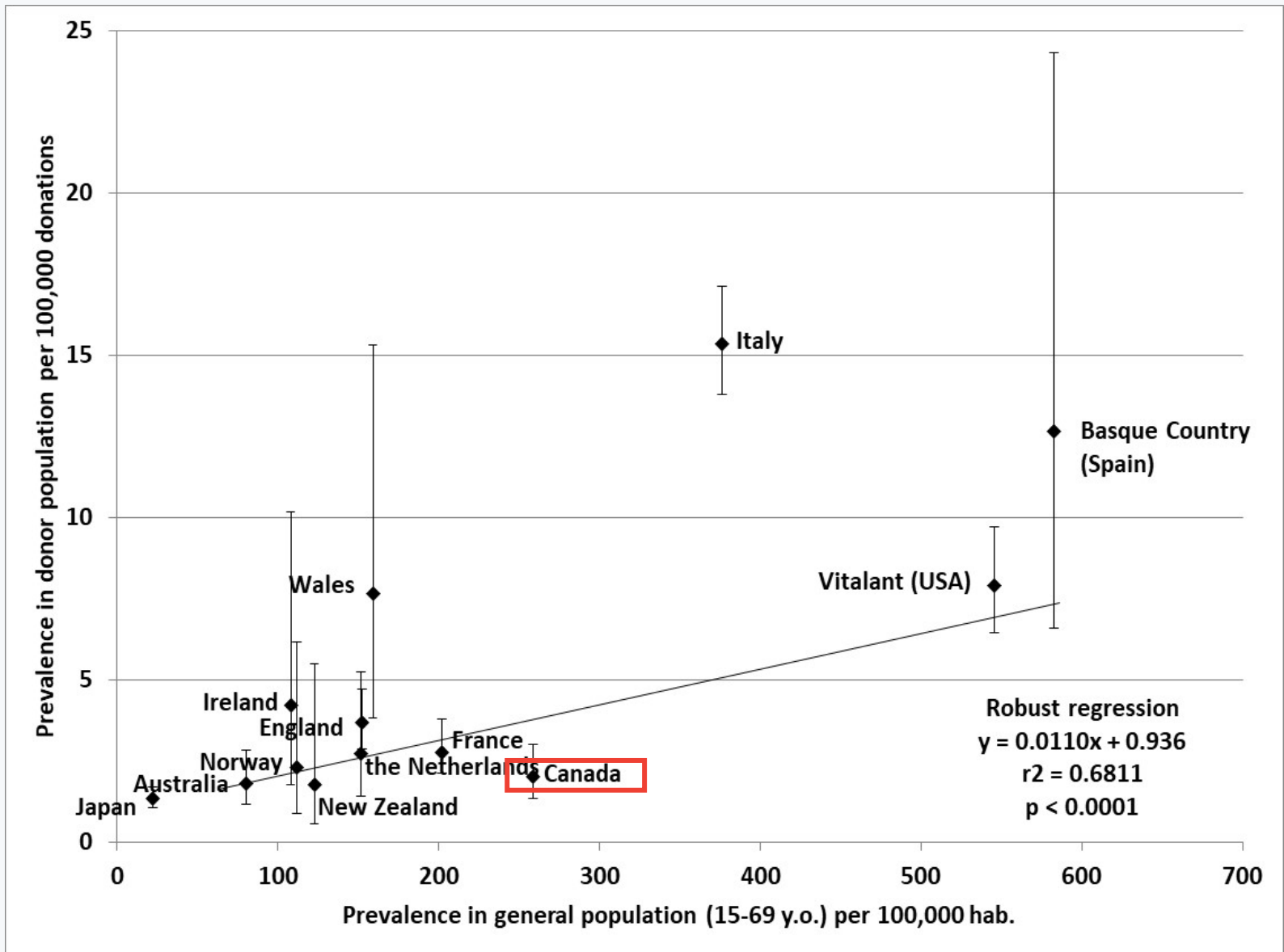
Table 4 The risk ratio for infectious disease markers for remunerated and non-remunerated whole blood donations at the National Blood Center (2005 and 2006)

Marker	Donation type	2005			2006		
		Risk ratio ^a	χ ² value	P-value	Risk ratio ^b	χ ² value	P-value
HBsAg	First-time	1.09	0.43	> 0.05	1.54	8.91	< 0.05
	Regular	–	–	–	–	–	–
Anti-HCV	First-time	1.99	17.06	< 0.001	3.11	61.55	< 0.001
	Regular	4.80	2.95	> 0.05	3.11	2.71	> 0.05
Anti-HIV 1/2	First-time	–	–	–	–	–	–
	Regular	–	–	–	–	–	–
Syphilis	First-time	2.31	8.25	< 0.05	2.17	12.02	< 0.001
	Regular	1.55	0.36	> 0.05	2.07	0.51	> 0.05
All	First-time	1.52	17.09	< 0.001	2.2	71.51	< 0.001
	Regular	2.85	3.46	> 0.05	2.99	3.77	> 0.05

^aRisk ratio value, estimating risk of infectious disease between remunerated and non-remunerated donations, year 2005.

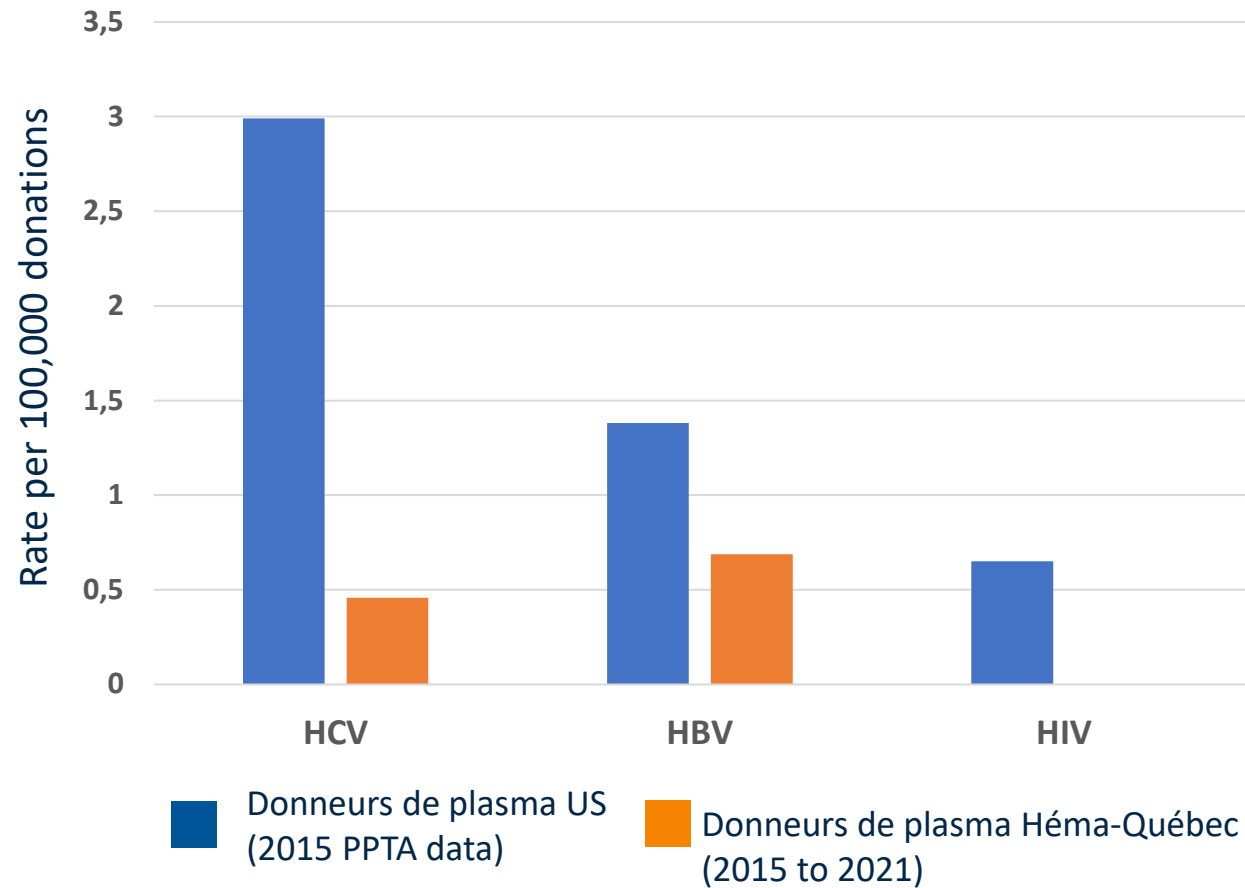
^bRisk ratio value, estimating risk of infectious disease between remunerated and non-remunerated donations, year 2006.

Année 2020-2021 HQ	Premiers donateurs (sang)	Donneurs connus (sang)	Premiers donateurs (totaux)
HBsAg	0.07227	0.00000	0.00171
Anti-HCV	0.03613	0.00000	0.00085
Anti-VIH	0.00000	0.00000	0.00000
Syphilis	0.04632	0.00455	NA



Germain M et al. An international comparison of HIV prevalence and incidence in blood donors and general population: a **BEST** Collaborative study. Vox Sang. 2021 Apr 9.

Comparaison de taux de marqueurs infectieux positifs



Analyses les plus récentes aux USA

De 2013-2016

- 25.7 millions de dons de plasma rémunérés analysés par sérologie vs 1.8 millions de dons provenant de sang non rémunéré
- Aucune différence statistiquement significative

De janvier à mai 2017

- 2 millions de dons de plasma rémunérés analysés par TAAN vs 136 000 dons provenant de sang non rémunéré
- Aucune différence statistiquement significative

Jone S. Infectious Disease Testing of Source Plasma Donations: Past and Future.
IPFA/BCA 3rd Global Symposium on the Future for Blood and Plasma Donation, 11-12
Sept 2017. Atlanta.



Sécurité du plasma

Pas de transmission HBV/HCV/VIH
via produits stables depuis 80s

Table 1. Most Relevant Measures Taken to Prevent the Transmission of Plasma-Borne Infectious Agents by Fractionated Plasma Products

Infectious agent	Blood establishment		Plasma fractionator				
	Donor screening (exclusion criteria)	Individual serologic testing	Mini-pool NAT*	Manufacturing pool testing†	Viral inactivation treatments	Removal by purification steps‡	Removal by nanofiltration§
HIV I and II	Questionnaire	Anti-HIV 1 and 2	Yes	Anti-HIV 1 and 2; HIV NAT	+	(+)	+
HBV	Questionnaire	HBsAg	Yes	HBsAg; HBV NAT	+	(+)	+
HCV	Questionnaire	Anti-HCV	Yes	Anti-HCV; HCV NAT	+	(+)	+
Hepatitis delta virus	(questionnaire)	ND	ND	ND	+	(+)	+
HAV	ND	ND	Yes	HAV NAT	±	(+)	+
Hepatitis E virus	ND	ND	ND	ND	+	(+)	+
Hepatitis G virus	ND	ND	ND	ND	+	(+)	+
TT virus	ND	ND	ND	ND	+	(+)	+
B19	ND	ND	Yes	B19 NAT	±	(+)	+
WNV	ND	ND	ND	ND	+	(+)	+
vCJD	Questionnaire	ND	Not relevant	ND	Not relevant	(+)	(+)

+ Indicates major contribution to safety; ±, contribution depends on type of treatment; ND, not done (or test not available).

*Performed by most fractionators.

†Mandatory in Europe for HCV.

‡May contribute to viral clearance but does not necessarily result in robust and consistent removal.

§For small viruses, robust removal is achieved by narrow pore size membranes (≤ 20 nm).

|| Expected contribution based on experimental studies using spiked TSE agents, in the absence of information of the biological nature of the TSE-human plasma associated agent.



Inactivation

- solvant-détergent
- Pasteurisation
- Acidification

Étapes contributives

- Précipitation
- Chromatographie
- filtration

Filtration

- Nanofiltration (15-75 nm)



Efficacité du processus de réduction des pathogènes

2. Pathogen Safety Evaluation

Table 1 shows the overall mean LRFs for the plasma-derived products Privigen®, Hizentra®, Alburex® 5, Alburex® 25, Humate-P® and RiaSTAP®. These LRFs are based on virus validation studies (see Canada Certified Product Information Document [1][2][3][4][5][6]).

Table 1: Overall Mean Log Reduction Factors

	HBV ^a	HCV ^b	HIV
Privigen®	≥ 17.7	≥ 12.1	≥ 15.3
Hizentra®	≥ 17.7	≥ 10.9	≥ 15.3
Alburex® 5	15.33	19.08 ^d	12.91
Alburex® 25	14.65	19.26 ^d	12.30
Humate-P®	11.8	≥ 13.0	≥ 12.2
RiaSTAP®	≥ 9.1 ^c	≥ 11.2	≥ 9.6

^a model virus PRV

^b model virus BVDV

^c model viruses PRV and HSV-1

^d model viruses BVDV and SINV

Hypothetical worst case final product residual risk is calculated and presented in Table 2. Residual risk calculations consider the hypothetical maximal virus load in the starting material (plasma) and the overall LRFs (see Table 1). These residual risks is in the order of or exceed the Sterility Assurance Level definitions for microorganisms ($6 \log_{10}$) [7][8]. Consequently, the potential risk of transmission of HBV, HCV or HIV by these products is negligible.

Table 2: Worst case final product residual risk^a

	HBV	HCV	HIV
Privigen® ^b	≤ 8.9E-13 IU/vial	≤ 1.8E-07 IU/vial	≤ 5.3E-10 IU/vial
Hizentra® ^b	≤ 2.2E-13 IU/vial	≤ 4.4E-06 IU/vial	≤ 1.3E-10 IU/vial
Alburex® 5 ^b	≤ 4.0E-13 IU/g	≤ 8.0E-17 IU/g	≤ 2.4E-09 IU/g
Alburex® 25 ^b	≤ 4.0E-12 IU/g	≤ 8.0E-17 IU/g	≤ 2.4E-09 IU/g
Humate-P® ^c	5.0E-10 IU/vial	≤ 2.5E-10 IU/vial	≤ 2.0E-09 IU/vial
RiaSTAP® ^c	1.3E-07 IU/vial	≤ 4.0E-08 IU/vial	≤ 4.0E-07 IU/vial

Impacts de la réduction de pathogènes



Vox Sanguinis

The International Journal of Transfusion Medicine



Original Article

HIV residual risk in Canada for apheresis source plasma donation without deferral for men who have sex with men

Eliana Aubé, Antoine Lewin, Sheila F. O'Brien, Yves Grégoire, Josiane Pillonel, Whitney R. Steele, Brian Custer, Katy L. Davison, Marc Germain, Clive R. Seed, Félix Camirand Lemyre  ... See all authors 

Dans le scénario le plus probable pour le modèle d'interdiction de trois mois, il y a eu 2,71 dons positifs pour 1 000 000 de dons (intervalle de confiance [IC] de 95 % 2,63-2,78). Pour le modèle sans interdiction, il y avait 3,01 dons positifs pour 1 000 000 de dons (IC à 95 % 2,94-3,09). Pour les deux scénarios, le risque d'avoir un pool infectieux était de 0 sur 300 000 pools (IC à 95 % 0-0,0000123) après prise en compte de l'inactivation de pathogènes.

Vox Sang. 2022 Feb;117(2):201-207.



Processus de mise en quarantaine

- Donneur doit effectuer un 2^e don dans les 6 mois après son premier don pour que ce dernier soit acheminé au fabricant
- Par la suite, chaque unité de plasma par aphérèse est gardée 60 jours pour qu'elle puisse être retirée en cas de problème avec le don suivant

Impacts de la mise en quarantaine

Transfusion Medicine
and Hemotherapy

Research Article

Transfus Med Hemother 2023;50:26–29
DOI: 10.1159/000525747

Received: April 7, 2022
Accepted: June 21, 2022
Published online: September 13, 2022

Allemagne

- Quarantaine 6 mois 1993
- Réduite à 4 mois en 2003

Follow-Up of Plasma Donors after Quarantine Storage: Results of a 5-Year Survey in Germany

Sarah Anna Fiedler^a Doris Oberle^a Olaf Henseler^b Margarethe Heiden^a
Markus Benedikt Funk^a

^aDivision Safety of Medicinal Products and Medical Devices, Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany;

^bSection of Transfusion Medicine, Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany



Impacts de la mise en quarantaine

Table 1. Summary of QP release data, 2015–2019

	Screening-negative donations prior to quarantine	Screening-negative follow-up donations	Screening-positive follow-up donations				other pathogens ^a
			HIV, HCV, HBV				
			screening positive	thereof retain sample positive	thereof retain sample negative	thereof retain sample not tested	
Donation pairs	3,584,664	3,583,913	442	0	372	70	309
Release for transfusion	No	Yes	No	No	No	No	No

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus. ^a These follow-up donations tested negative for HIV, HCV, and HBV in donor screening.

Impacts de la mise en quarantaine

Allemagne

- Réduire la durée?
 - Abolition?
- Maintenir pour donneurs rémunérés?

Table 2. 442 follow-up donations with a confirmed positive screening result for HIV, HCV, and HBV

	Screening-reactive follow-up donation	Interval to previous donation			Result of retain sample		
		<120 days	120–365 days	>365 days	positive	negative	not done
HIV-NAT only	0				0		
HIV Ag/Ab only	0				0		
HIV-NAT, Ag/Ab	24	10	12	2	0	24	
Total HIV	24	10	12	2	0	24	
HCV-NAT only	2		2		0	2	
Anti-HCV only	8	4	4		0	8	
HCV-NAT, anti-HCV	12	4	5	3	0	12	
Total HCV	22	8	11	3	0	22	
HBV-NAT only	1	1			0	1	
HBsAg only	8	5	3		0	6	2 ^a
Anti-HBc only	379	138	221	20	0	311	68 ^a
HBV-NAT, HBsAg, anti-HBc	1			1	0	1	
HBV-NAT, HBsAg	6	2	4		0	6	
HBV-NAT, anti-HBc	1		1		0	1	
Total HBV	396	146	229	21	0	326	70
Total	442	164	252	26	0	372	70

Anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HCV, antibody to hepatitis C antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; NAT, nucleic amplification technique. ^a Dedicated as plasma for fractionation.

TABLE 5. Impact of incentives on blood safety*

Paper	Country	Donation system	Incentive	Cause	Effect on blood safety	Result
Cash payment						
2001 Sanchez et al. ⁴⁷	United States	Paid and voluntary	Cash	Positive attitude (encouraged by)	↓	1.6 times more likely to be at risk of TTI.
1994 Strauss et al. ⁷¹	United States	Paid (plasma) and voluntary (WB)	Cash	Received incentive	NE	Payment did not increase number of donors at risk of TTI.
2002 van der Poel et al. ¹⁵	Multiple	NA	Cash	Received incentive	↓	Higher prevalence of TTI from paid vs. voluntary donation.
Vouchers						
Iajya et al. ¹²	Argentina	Voluntary	\$60 and \$100 voucher	Received incentive	NE	No effect on useable donation rate.
Lacetera et al. ¹¹	United States	Voluntary	Music download card	Received incentive	NE	No effect on deferral rate.
Lacetera et al. ¹⁹	United States	Voluntary	\$5, \$10, and \$20 gift cards	Received incentive	Negligible ↓	0.5% increase in deferral rate.
Discounts						
Lacetera et al. ¹¹	United States	Voluntary	Coupon	Received incentive	NE	No effect on deferral rate.
Gifts						
Lacetera et al. ¹¹	United States	Voluntary	Gifts	Received incentive	NE	No effect on deferral rate.
Sanchez et al. ⁴⁷	United States	Paid and voluntary	Gifts	Positive attitude (encouraged by)	NE	No impact on likelihood to be at risk of TTI.
Tickets						
Goette and Stutzer ⁶⁹	Switzerland	Voluntary	Lottery ticket	Received incentive	NE	No impact on the rate of donations rejected.
Lacetera et al. ¹¹	United States	Voluntary	Raffle ticket	Received incentive	NE	No effect on deferral rate.
Sanchez et al. ⁴⁷	United States	Paid and voluntary	Event/lottery tickets	Positive attitude (encouraged by)	NE	No impact on likelihood to be at risk of TTI.
Health check						
Goette and Stutzer ⁶⁹	Switzerland	Voluntary	Cholesterol test	Received incentive	Negligible ↓	0.01 increase in rate of donations rejected.
Munsterman et al. ⁸⁹	United States	Paid and voluntary	Blood test results	Motivation to donate	↓	More likely to be deferred for health reasons.
Sanchez et al. ⁴⁷	United States	Paid and voluntary	Free medical screening	Positive attitude (encouraged by)	NE	No impact on likelihood to be at risk of TTI.
Time off						
Sanchez et al. ⁴⁷	United States	Paid and voluntary	Time off work	Positive attitude (encouraged by)	NE	No impact on likelihood to be at risk of TTI.
Reciprocity						
Munsterman et al. ⁸⁹	United States	Paid and voluntary	Community service credit	Motivation to donate	↓	More likely to be deferred for health reasons.
Sanchez et al. ⁴⁷	United States	Paid and voluntary	Blood credit	Positive attitude (encouraged by)	NE	No impact on likelihood to be at risk of TTI.

Conclusion

- Les premières études effectuées dans les années 70-80s démontraient que la sélection de donneurs volontaires procurait un bénéfice sur la sécurité en comparaison aux donneurs rémunérés
- Cette affirmation ne semble plus aussi vraie de nos jours considérant la performance des tests de dépistage et des procédés de réduction de pathogènes
- La faible prévalence/incidence de VIH, VHC et VHB au Québec réduit le risque à la base et peut être une population propice à la rémunération sans hausse du risque



PRODUITS
SANGUINS

Questions?



HÉMA-QUÉBEC